

**PCT**ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau international

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets 6 : A61K 31/62	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 97/29753 (43) Date de publication internationale: 21 août 1997 (21.08.97)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR97/00296 (22) Date de dépôt international: 17 février 1997 (17.02.97) (30) Données relatives à la priorité: 96/02027 19 février 1996 (19.02.96) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): SANOFI [FR/FR]; 32-34, rue Marbeuf, F-75008 Paris (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): BERNAT, André [FR/FR]; 14, chemin de Maurens, F-31270 Cugnaux (FR). HERBERT, Jean-Marc [FR/FR]; 10, rue de l'Amandier, F-31170 Tournefeuille (FR). SAVI, Pierre [FR/FR]; 725, chemin du Château-d'eau, Seysses, F-31600 Muret (FR). (74) Mandataire: LE GUEN, Gérard; Cabinet Lavoix, 2, place d'Estienne-d'Orves, F-75441 Paris Cédex 09 (FR).		(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, brevet ARIPO (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Publiée Avec rapport de recherche internationale.
(54) Title: NEW ASSOCIATIONS OF ACTIVE PRINCIPLES CONTAINING CLOPIDOGREL AND AN ANTITHROMBOTIC AGENT		
(54) Titre: NOUVELLES ASSOCIATIONS DE PRINCIPES ACTIFS CONTENANT DU CLOPIDOGREL ET UN ANTITHROMBOTIQUE		
(57) Abstract The invention relates to a pharmaceutical composition containing an association of active principles, wherein the active principles are clopidogrel and aspirin, said two constituents being present in a free form or in the form of a pharmaceutically acceptable salt.		
(57) Abrégé L'invention concerne une composition pharmaceutique contenant une association de principes actifs dans lequel les principes actifs sont le clopidogrel et l'aspirine, les deux constituants étant présents à l'état libre ou sous forme de sel pharmaceutiquement acceptable.		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AS	Arménie	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
AT	Autriche	GE	Océanie	MX	Mexique
AU	Australie	GN	Guinée	NE	Niger
BB	Barbade	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	HU	Hongrie	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	IT	Italie	PL	Pologne
BJ	Bénin	JP	Japon	PT	Portugal
BR	Brazil	KE	Kenya	RO	Roumanie
BY	Biélorus	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CA	Canada	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CF	République centrafricaine	KR	République de Corée	SE	Suède
CG	Congo	KZ	Kazakhstan	SG	Singapour
CH	Suisse	LI	Liechtenstein	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LR	Libéria	SN	Sénégal
CN	Chine	LT	Lituanie	SZ	Swaziland
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CZ	République tchèque	LV	Lettonie	TG	Togo
DE	Allemagne	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DK	Danemark	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
EE	Estonie	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	UG	Ouganda
FI	Finlande	MN	Mongolie	US	Etats-Unis d'Amérique
FR	France	MR	Mauritanie	UZ	Ouzbékistan
GA	Gabon			VN	Viet Nam

PCT/FR97/00296

WO 97/29753

**NOUVELLES ASSOCIATIONS DE PRINCIPES ACTIFS CONTENANT
DU CLOPIDOGREL ET UN ANTITHROMBOTIQUE**

La présente invention a pour objet une nouvelle association de principes actifs à activité anti-agrégante plaquettaire constituée de clopidogrel et d'aspirine, et les compositions pharmaceutiques les contenant.

5 Les principes actifs constituant l'association sont présents à l'état libre ou sous forme d'un de leurs sels pharmacologiquement acceptable.

10 Au cours de cette dernière décennie, un grand intérêt a été accordé à l'étude du rôle joué par les plaquettes dans le développement des maladies associées à l'athérosclérose (infarctus du myocarde, angor, attaque cérébrale, maladies artérielles périphériques....). Le rôle bien établi des plaquettes dans la thrombose artérielle a permis le développement de nombreux médicaments qui inhibent les fonctions des plaquettes et la découverte du rôle essentiel de l'ADP dans le processus thrombotique a conduit au développement de la ticlopidine, un puissant agent antithrombotique. Ce dérivé de thiéno (3,2-c)pyridine est décrit dans le brevet FR 73 03503. La ticlopidine inhibe sélectivement l'agrégation par l'ADP. (Féliste et al., Thromb. Res., 1987, 48, 403-415).

20 Dans des études cliniques multicentriques en double-aveugle, la ticlopidine s'est révélée être significativement plus efficace que l'aspirine ou qu'un placebo dans la prévention de l'attaque cérébrale chez des patients présentant un haut risque d'accidents vasculaires (Gent et al., Lancet, 1989, 8649, 1215-1220 ; Hass et al., N. Engl. J. Med., 1989, 321, 501-507). Elle s'est également avérée significativement plus efficace que le placebo chez des patients présentant un fort risque d'accidents vasculaires centraux et périphériques (Janzon et al., Scand. J. Int. Med., 1990, 227, 301-308).

30 Bien qu'il soit connu, à ce jour, que l'aspirine et la ticlopidine agissent via deux mécanismes d'action différents, de nombreuses études ont comparé l'efficacité de ces deux médicaments et c'est seulement très récemment que quelques études ont suggéré que la ticlopidine administrée en association avec l'aspirine pourrait être d'un grand intérêt vis à vis de la thrombose aiguë, en remplacement des traitements actuels peu efficaces, chez des patients auxquels avaient été implantés des prothèses endovasculaires métalliques (Van Belle et al., Cor. Art. Dis., 1995, 6, 341-345).

WO 97/29753

PCT/FR97/00296

2

L'association de la ticlopidine et de l'aspirine est revendiquée dans le brevet FR 75 12084 pour son utilisation en tant qu'antiagrégant plaquettaire pourvu d'un effet hémodynamique nettement supérieur, qualitativement et quantitativement, à celui de la ticlopidine seule. Ces résultats ont été mis en évidence à l'aide d'études pharmacologiques qui ont porté sur les propriétés inhibitrices de l'agrégation plaquettaire en effectuant des mesures de l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP ou le collagène. Les résultats qui ont été obtenus sont prédictifs d'un intérêt thérapeutique de l'association ticlopidine-aspirine dans certains types de thromboses aiguës consécutives notamment à certaines interventions chirurgicales mais ne suffisent pas pour en déduire une indication dans la prévention secondaire des accidents vasculaires dans la maladie athéromateuse ou encore dans l'endartérectomie ou pose de prothèses endovasculaires métalliques.

Il est par ailleurs connu que d'autres associations d'anti-agrégants plaquettaires telles que par exemple l'association aspirine-dipyridamole ont fait l'objet d'études cliniques versus dipyridamole seul ou aspirine seule dans l'étude de la prévention de l'accident vasculaire cérébral ou de l'occlusion du shunt vasculaire chez des patients. La conclusion de ces études a été que l'association aspirine-dipyridamole ne possède aucun effet bénéfique significativement plus important que celui observé avec le dipyridamole seul ou l'aspirine seule dans la prévention secondaire de l'ischémie athérothrombotique cérébrale ou vis à vis de la thrombose (Acta. Neurol. Scand., 1987, 76(6), 413-421 ; Thrombosis, 1994, Alert n°12 ; Thrombosis, 1994, Alert n°9 ; Thrombosis, 1993, Alert n°9 ; Thrombosis, 1993, Alert n°2).

La pose de prothèses endovasculaires métalliques au niveau coronarien et carotidien peut être considérée aujourd'hui comme un important progrès thérapeutique dans la prévention et le traitement des accidents vasculaires centraux et périphériques. Néanmoins ces prothèses présentent un puissant effet pro-thrombotique du à leur nature métallique qu'il est aujourd'hui primordial de prévenir à l'aide d'agents anti-thrombotiques et principalement anti-agrégants plaquettaires.

Un autre dérivé de thiénoypyridine, le clopidogrel décrit dans EP 099 802 s'est également révélé être un puissant antithrombotique, agissant selon un mécanisme d'action identique à celui de la ticlopidine (Savi et al.,

WO 97/29753

PCT/FR97/00296

3

J. Pharmacol. Exp. Ther., 1994, 269, 772-777 ; Herbert et al., Cardiovasc. Drug Rev., 1993, 11, 180-198).

Son utilisation serait bénéfique vis à vis d'états pathologiques tels que les troubles du système cardio-vasculaire et cérébrovasculaire comme les troubles thromboemboliques associés à l'athérosclérose ou au diabète tels l'angine instable, l'attaque cérébrale, la resténose après angioplastie, l'endartérectomie ou pose de prothèses endovasculaires métalliques, à la rethrombose après thrombolyse, à l'infarctus, à la démence d'origine ischémique, aux maladies artérielles périphériques, à l'hémodialyse, aux fibrillations auriculaires ou encore lors de l'utilisation de prothèses vasculaires, de pontages aorto coronariens ou vis à vis de l'angor stable ou instable.

Le clopidogrel est, selon les agents agrégants utilisés, chez l'animal et chez l'homme environ 10 à 50 fois plus efficace que la ticlopidine. De plus, à la différence de celle-ci, le clopidogrel présente une activité antiagrégante quasi immédiate, apparaissant dans les 15 minutes après l'administration alors que la ticlopidine nécessite pour être efficace une administration prolongée d'au moins 3 jours à des doses très supérieures. De plus, à la différence de la ticlopidine, le clopidogrel peut être administré par voie intraveineuse et présente par cette voie des effets antiagrégants tout à fait équivalents à ceux obtenus par voie orale (Herbert et al., Cardiovasc. Drug Rev., 1993, 11, 180-198). Ceci n'est pas le cas de la ticlopidine qui ne peut être administrée que par voie orale.

De manière tout à fait surprenante et inattendue, l'association clopidogrel-aspirine de l'invention s'est révélée être pourvue d'une activité synergique des deux principes actifs. Cet effet se caractérise vis à vis de l'agrégation des plaquettes de lapin au collagène, seul agent agrégant pouvant être utilisé en raison de sa dépendance conjointe par l'ADP et par le métabolisme de l'acide arachidonique.

De plus, un effet synergique similaire a été observé vis à vis de la formation d'un thrombus d'origine artérielle induite par l'implantation d'une surface thrombogène (fil de soie) implantée dans un cathéter joignant l'artère carotide et la veine jugulaire du lapin.

Les associations selon l'invention ne majorent pas le risque hémorragique apprécié sur l'allongement du temps de saignement et sont par ailleurs peu toxiques. Leur toxicité est compatible avec leur utilisation

WO 97/29753

PCT/FR97/00296

4

comme médicament pour le traitement des troubles et des maladies d'origine thrombotiques citées ci-dessus.

Les associations selon l'invention peuvent être formulés dans des compositions pharmaceutiques pour l'administration aux mammifères, y compris l'homme, pour le traitement des maladies susdites.

Selon l'invention, le clopidogrel et l'aspirine peuvent être administrés sous forme de sel pharmaceutiquement acceptable.

Ces sels sont ceux couramment utilisés en pharmacie tels que les acétate, benzoate, fumarate, maléate, citrate, tartrate, gentisate, méthanesulfonate, éthanesulfonate, benzènesulfonate, laurylsulfonate, dobésilate et paratoluènesulfonate.

Dans la suite, les quantités de clopidogrel et d'aspirine sont exprimées en équivalents de clopidogrel et d'aspirine sous forme libre, non salifiée.

De manière avantageuse, les compositions de l'invention comprennent du clopidogrel et de l'aspirine dans un rapport molaire (aspirine/clopidogrel) compris entre 2,5 et 11,5, de préférence entre 5 et 9, mieux encore entre 7 et 8.

Les associations selon l'invention peuvent être utilisés à des doses journalières de clopidogrel ou d'aspirine de 0,1 à 100 mg par kilo de poids corporel du mammifère à traiter.

Chez l'être humain, la dose peut varier pour chacun des composants de 1 à 500 mg par jour, selon l'âge du sujet à traiter ou le type de traitement : prophylactique ou curatif.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention, les principes actifs sont généralement formulés en unités de dosage contenant de 0,1 à 500 mg dudit principe actif par unité de dosage.

La présente invention a donc pour objet les compositions pharmaceutiques qui contiennent à titre de principe actif une association de clopidogrel et d'aspirine. Ces compositions sont préférablement réalisées de façon à pouvoir être administrées par la voie orale ou parentérale.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intra-veineuse, transdermique, locale ou rectale, l'ingrédient actif peut être administré sous formes unitaires d'administration, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains.

WO 97/29753

PCT/FR97/00296

5

Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale et buccale, les formes d'administration sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, intranasale ou intraoculaire et les formes d'administration rectale.

Lorsque l'on prépare une composition solide sous forme de comprimés, on mélange l'ingrédient actif principal avec un véhicule pharmaceutique tel que la gélatine, l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc, la gomme arabique ou analogues. On peut enrober les comprimés de saccharose ou d'autres matières appropriées ou encore on peut les traiter de telle sorte qu'ils aient une activité prolongée ou retardée et qu'ils libèrent d'une façon continue une quantité prédéterminée de principe actif.

On obtient une préparation en gélules en mélangeant l'ingrédient actif avec un diluant et en versant le mélange obtenu dans des gélules molles ou dures.

Une préparation sous forme de sirop ou d'elixir peut contenir l'ingrédient actif conjointement avec un édulcorant, acalorique de préférence, du méthylparaben et du propylparaben comme antiseptique, ainsi qu'un agent donnant du goût et un colorant approprié.

Les poudres ou les granules dispersibles dans l'eau peuvent contenir l'ingrédient actif en mélange avec des agents de dispersion ou des agents mouillants, ou des agents de mise en suspension, comme la polyvinylpyrrolidone, de même qu'avec des édulcorants ou des correcteurs du goût.

Pour une administration rectale, on recourt à des suppositoires qui sont préparés avec des liants fondant à la température rectale, par exemple du beurre de cacao ou des polyéthylèneglycols.

Pour une administration parentérale, intranasale ou intraoculaire, on utilise des suspensions aqueuses, des solutions salines isotoniques ou des solutions stériles et injectables qui contiennent des agents de dispersion et/ou des agents mouillants pharmacologiquement compatibles, par exemple le propylèneglycol ou le butylèneglycol.

Le principe actif peut être formulé également sous forme de microcapsules, éventuellement avec un ou plusieurs supports ou additifs.

WO 97/29753

PCT/FR97/00296

6

Les principes actifs des associations peuvent être également présenté sous forme de complexe avec une cyclodextrine, par exemple α , β ou γ cyclodextrine, 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrine ou méthyl- β -cyclodextrine.

5 Lorsque les compositions de l'invention sont administrées chez l'homme par voie parentérale et/ou orale, on préfère que la dose journalière de clopidogrel soit comprise entre 50 et 100 mg, la dose journalière d'aspirine étant comprise entre 100 et 500 mg.

10 On notera que selon l'invention, la clopidogrel et l'aspirine peuvent être tous deux administrés par voie orale, ou bien tous deux par voie parentérale ou bien l'un peut être administré par voie orale (de préférence l'aspirine) et l'autre par voie parentérale (de préférence le clopidogrel).

15 Selon un mode de réalisation préféré, la dose journalière de clopidogrel administrée chez l'homme par voie parentérale et/ou orale est comprise entre 65 et 100 mg, mieux encore entre 65 et 85 mg, la dose journalière d'aspirine administrée par voie parentérale étant comprise entre 200 et 400 mg, mieux encore entre 315 et 335 mg.

De préférence, la dose de clopidogrel est dans ce cas de 75 mg par jour et la dose d'aspirine est de 325 mg par jour.

20 Les associations de principe actifs selon l'invention ont fait l'objet d'études pharmacologiques. Des essais ont été réalisés vis à vis du test d'agrégation des plaquettes de lapin au collagène comme décrit précédemment (Born et al., J. Physiol., 1963, 168, 178-95). Brièvement, des lapins Neo-Zélandais de 2,5 à 3 kg ont été traités par voie orale par de la ticlopidine (100 mg/kg/j) pendant 3 jours ou par voie intraveineuse avec du clopidogrel (10 mg/kg). Une heure après la dernière administration, les animaux ont été traités par voie intraveineuse par l'aspirine (1 mg/kg).

25 Cinq minutes après l'administration d'aspirine, les animaux ont été anesthésiés à l'éther et 2 ml de sang ont été prélevés à l'artère médiane de l'oreille et mélangés à 0,2 ml d'une solution à 3,8% de citrate de sodium dans l'eau. Le plasma riche en plaquettes a été obtenu par centrifugation du sang à 500g pendant 10 minutes à 15°C. Le nombre de plaquettes a ensuite été ajusté à 10^6 cellules par μ l à l'aide de plasma pauvre en plaquettes obtenu par centrifugation (3000g, 15 min.) du sang anticoagulé.

30 L'agrégation des plaquettes a été mesurée selon la méthode de Born (Born et al., J. Physiol., 1963, 168, 178-95) à l'aide d'un agrégomètre à

WO 97/29753

PCT/FR97/00296

7

double canal (Chrono Log) sous agitation (900 rpm) à 37°C. L'agrégation des plaquettes a été induite par le collagène (12,5 µg/ml).

L'effet antithrombotique de l'association clopidogrel ou ticlopidine avec l'aspirine a été déterminé vis à vis de la formation d'un thrombus sur un fil de soie présent dans un shunt artério-veineux implanté entre l'artère carotide et la veine jugulaire du lapin comme décrit par Umetsu et al. (Thromb. Haemostas., 1978, 39, 74-83). Brièvement, des lapins Néo-Zélandais de 2,5 à 3 kg ont été traités par voie orale par de la ticlopidine (100 mg/kg/j) pendant 3 jours ou par voie intraveineuse avec du clopidogrel (10 mg/kg).

Les animaux ont été anesthésiés par administration sous-cutanée de pentobarbital sodique (30 mg/kg). Deux tubes en polyéthylène longs de 12 cm (diamètre intérieur: 0,6 mm; diamètre extérieur: 0,9 mm) attachés par une partie centrale de 6 cm de long (diamètre intérieur: 0,9 mm) contenant un fil de soie de 5 cm de long ont été placés entre l'artère carotide droite et la veine jugulaire gauche. Une heure après la dernière administration de ticlopidine ou de clopidogrel, les animaux ont été traités par voie intraveineuse par l'aspirine (1 mg/kg). La partie centrale du shunt a ensuite été placée puis retirée après 20 minutes de circulation du sang dans le shunt. Le poids du thrombus présent sur le fil de soie a ensuite été déterminé.

Les résultats montrés dans le TABLEAU 1 indiquent que le clopidogrel (10 mg/kg) ou l'aspirine (1 mg/kg) administrés par voie intraveineuse en dose unique chez le lapin inhibent l'agrégation des plaquettes induite par le collagène. La ticlopidine, administrée par voie orale (100 mg/kg/j) pendant 3 jours présente elle aussi un effet inhibiteur significatif vis à vis de l'agrégation des plaquettes au collagène.

Dans tous les cas, l'administration conjointe de clopidogrel et d'aspirine a résulté en un effet synergique significatif vis à vis de l'agrégation des plaquettes au collagène. C'est à dire que lorsque les produits ont été administrés en association, l'effet antiagrégant obtenu a toujours été supérieur à la simple somme des effets des deux produits testés pris séparément.

Comparativement au simple effet additif observé entre l'effet anti-agrégant de la ticlopidine et de l'aspirine obtenu et revendiqué dans le brevet FR 73 03503, cette activité est tout à fait nouvelle et inattendue.

WO 97/29753

PCT/FR97/00296

8

De la même manière, l'activité antithrombotique du clopidogrel a été potentialisée par une association avec l'aspirine. Dans ces conditions, et comme vis à vis de l'agrégation des plaquettes au collagène, un effet synergique significatif a été observé (TABLEAU 2).

5

TABLEAU 1

Effet des produits seuls ou en association vis à vis de l'agrégation des plaquettes de lapin au collagène.

10	Principes actifs	Doses	% d'inhibition
	Ticlopidine	100 mg/kg/J - 3 J	35 \pm 3%
	Clopidogrel	10 mg/kg	42 \pm 6%
	Aspirine	1 mg/kg	21 \pm 2%
	Ticlopidine + Aspirine	100 + 1 mg/kg	52 \pm 6%
15	Clopidogrel + Aspirine	10 + 1 mg/kg	98 \pm 1%

Les valeurs indiquées dans le tableau sont des valeurs moyennes sur cinq expériences \pm erreurs standards (n=5)

TABLEAU 2

20 Effet des produits seuls ou en association vis à vis de la formation d'un thrombus artériel sur un fil de soie implanté dans un shunt artério-veineux chez le lapin.

25	Principes actifs	Doses	% d'inhibition
	Ticlopidine	100 mg/kg/J - 3 J	25 \pm 9%
	Clopidogrel	10 mg/kg	34 \pm 4%
	Aspirine	1 mg/kg	19 \pm 5%
	Ticlopidine + Aspirine	100 + 1 mg/kg	45 \pm 3%
30	Clopidogrel + Aspirine	10 + 1 mg/kg	82 \pm 1%

Les valeurs indiquées dans le tableau sont des valeurs moyennes sur cinq expériences \pm erreurs standards (n=5)

35

WO 97/29753

PCT/FR97/00296

9

REVENDEICATIONS

1. Composition pharmaceutique contenant une association de principes actifs dans lequel les principes actifs sont le clopidogrel et l'aspirine les deux constituants étant présent à l'état libre ou sous forme de sel pharmaceutiquement acceptable.

2. Composition pharmaceutique contenant une association de principes actifs selon la revendication 1 en association avec au moins un excipient pharmaceutique.

3. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2 sous une forme administrable par voie parentérale ou par voie orale.

4. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le clopidogrel et l'aspirine sont présents dans un rapport molaire aspirine/clopidogrel compris entre 2,5 et 11,5, de préférence entre 5 et 9.

5. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes pour le traitement d'une pathologie induite par l'agrégation plaquettaire incluant l'angor stable ou instable, les troubles du système cardiovasculaire et cérébrovasculaire comme les troubles thromboemboliques associées à l'athérosclérose et au diabète tels l'angine instable, l'attaque cérébrale, la resténose après angioplastie, l'endartérectomie ou pose de prothèses endovasculaires métalliques ou les troubles thromboemboliques associés à la rethrombose après thrombolyse, à l'infarctus, à la démence d'origine ischémique, aux maladies artérielles périphériques, à l'hémodialyse, aux fibrillations auriculaires ou encore lors de l'utilisation de prothèses vasculaires, de pontages aorto coronariens.

6. Utilisation d'une composition selon l'une quelconque des revendications précédentes pour la préparation d'un médicament destiné au traitement d'une pathologie induite par l'agrégation plaquettaire incluant l'angor stable ou instable, les troubles du système cardiovasculaire et cérébrovasculaire comme les troubles thromboemboliques associées à l'athérosclérose et au diabète tels l'angine instable, l'attaque cérébrale, la resténose après angioplastie, l'endartérectomie ou pose de prothèses endovasculaires métalliques ou les troubles thromboemboliques associés à la rethrombose après thrombolyse,

WO 97/29753

PCT/FR97/00296

10

à l'infarctus, à la démence d'origine ischémique, aux maladies artérielles périphériques, à l'hémodialyse, aux fibrillations auriculaires ou encore lors de l'utilisation de prothèses vasculaires, de pontages aorto coronariens, ledit traitement impliquant l'administration chez l'homme de 1 à 500 mg par jour de clopidogrel et de 1 à 500 mg par jour d'aspirine, les doses étant exprimées en quantité équivalente de clopidogrel et d'aspirine sous forme libre.

7. Utilisation selon la revendication 6, dans laquelle le traitement implique l'administration par voie parentérale et/ou orale de 50 à 100 mg de clopidogrel par jour et de 100 à 500 mg d'aspirine par jour.

8. Utilisation selon la revendication 6, dans laquelle le traitement implique l'administration par voie parentérale et/ou orale de 65 à 100 mg, de préférence de 65 à 85 mg de clopidogrel par jour et de 200 à 400 mg, de préférence de 315 à 335 mg d'aspirine par jour.

9. Procédé de traitement d'une pathologie induite par l'agrégation plaquettaire comprenant l'administration d'une quantité efficace de clopidogrel et de façon concomitante l'administration d'une quantité efficace d'aspirine, le clopidogrel et l'aspirine étant administrés à l'état libre ou sous forme de sel pharmaceutiquement acceptable.

10. Procédé selon la revendication 9 pour le traitement de l'angor stable ou instable, des troubles du système cardiovasculaire et cérébrovasculaire ou de troubles apparaissant lors de l'utilisation de prothèses vasculaires ou de pontages aorto coronariens.

11. Procédé selon la revendication 10 pour le traitement de troubles thromboemboliques associés à l'athérosclérose, au diabète, à la rethrombose après thrombolyse, à l'infarctus, à la démence d'origine ischémique, aux maladies artérielles périphériques, à l'hémodialyse ou aux fibrillations auriculaires.

12. Procédé selon la revendication 11 pour le traitement de troubles thromboemboliques associés à l'athérosclérose et au diabète choisis parmi l'angine instable, l'attaque cérébrale, la resténose après angioplastie, l'endartérectomie et la pose de prothèses endovasculaires métalliques.

13. Procédé selon la revendication 9 impliquant l'administration chez l'homme de 1 à 500 mg par jour de clopidogrel et de 1 à 500 mg par jour d'aspirine, les doses étant exprimées en quantité équivalente de clopidogrel et d'aspirine sous forme libre.

WO 97/29753

PCT/FR97/00296

11

14. Procédé selon la revendication 9 impliquant l'administration chez l'homme par voie parentérale et/ou orale de 50 à 100 mg par jour de clopidogrel et de 100 à 500 mg par jour d'aspirine, les doses étant exprimées en quantité équivalente de clopidogrel et d'aspirine sous forme libre.

15. Procédé selon la revendication 9 impliquant l'administration chez l'homme par voie parentérale et/ou orale de 65 à 100 mg, de préférence de 65 à 85 mg par jour de clopidogrel et de 200 à 400 mg, de préférence de 315 à 335 mg par jour d'aspirine, les doses étant exprimées en quantité équivalente de clopidogrel et d'aspirine sous forme libre.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Int. Appl. No.
PCT/FR 97/00296

 A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K31/62

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

 Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claims No.
Y	EXPERT OPIN. INVEST. DRUGS, 1994, 3/5 (449-455), UNITED KINGDOM, XP000610730 HERBERT J.-M.: "Clopidogrel and antiplatelet therapy" see abstract	1-3
Y	FR 2 307 538 A (CENTRE ETD IND PHARMA) 12 November 1976 cited in the application see claims	1-3

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

A document member of the same patent family

 Date of the actual completion of the international search
20 May 1997

 Date of mailing of the international search report
30.05.97

 Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Leherte, C

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR 97/00296

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Note: Although claim (s) 9-15 relates (relate) to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the effects imputed to the product/to the composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (1)) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family membersInternational Application No
PCT/FR 97/00296

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR 2307538 A	12-11-76	BE 840866 A	18-10-76
		CA 1066193 A	13-11-79
		DE 2616491 A	04-11-76
		GB 1540743 A	14-02-79
		US 4080447 A	21-03-78

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

D de Internationale No
PCT/FR 97/00296A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 A61K31/62

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 6 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie * Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents no. des revendications visées

Y	EXPERT OPIN. INVEST. DRUGS, 1994, 3/5 (449-455), UNITED KINGDOM, XP000610730 HERBERT J.-M.: "Clopidogrel and antiplatelet therapy" voir abrégé	1-3
Y	FR 2 307 538 A (CENTRE ETD IND PHARMA) 12 Novembre 1976 cité dans la demande voir revendications	1-3

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annex

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou sous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent, l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent, l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"A" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

20 Mai 1997

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

30.05.97

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tél. (+31-70) 340-2040, Tlx 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Leherte, C

Formulaire PCT/ISA/210 (deuxième feuille) (juillet 1992)

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE	demande internationale n° PCT/FR 97/00296
Cadre I Observations - lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 1 de la première feuille)	
Conformément à l'article 17.2(a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:	
1. <input checked="" type="checkbox"/> Les revendications n ^{os} se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir: Remarque: Bien que la(les) revendication(s) 9-15 concerne(nt) une méthode de traitement du corps humain/animal, la recherche a été effectuée et basée sur les effets imputés au produit/à la composition.	
2. <input type="checkbox"/> Les revendications n ^{os} se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:	
3. <input type="checkbox"/> Les revendications n ^{os} sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).	
Cadre II Observations - lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 2 de la première feuille)	
L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:	
1. <input type="checkbox"/> Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.	
2. <input type="checkbox"/> Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prétaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.	
3. <input type="checkbox"/> Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n ^{os} :	
4. <input type="checkbox"/> Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n ^{os} :	
Remarque quant à la réserve	<input type="checkbox"/> Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant. <input type="checkbox"/> Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.
Formulaire PCT/ISA/210 (suite de la première feuille (1)) (Juillet 1992)	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE
Renseignements relatifs aux membres de familles de brevetsDe de Internationale No
PCT/FR 97/00296

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR 2307538 A	12-11-76	BE 840866 A	18-10-76
		CA 1066193 A	13-11-79
		DE 2616491 A	04-11-76
		GB 1540743 A	14-02-79
		US 4080447 A	21-03-78

Formulaire PCT/ISA/210 (annexe famille de brevets) (Juillet 1992)